



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 101754719 A

(43) 申请公布日 2010.06.23

(21) 申请号 200880025390.0

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2008.05.20

A61B 10/00(2006.01)

(30) 优先权数据

A61B 19/00(2006.01)

07108566.6 2007.05.21 EP

A61B 10/02(2006.01)

(85) PCT申请进入国家阶段日

2010.01.20

(86) PCT申请的申请数据

PCT/EP2008/056141 2008.05.20

(87) PCT申请的公布数据

W02008/142060 EN 2008.11.27

(71) 申请人 新动力学有限公司

地址 瑞典布罗马

(72) 发明人 H·威克塞尔 V·埃克斯特兰

G·奥尔

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司  
72001

代理人 张群峰 杨松龄

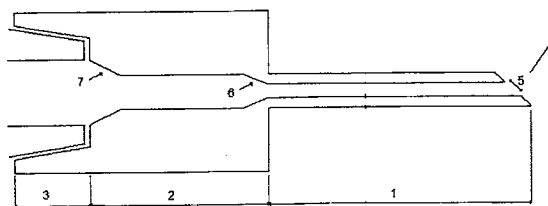
权利要求书 1 页 说明书 5 页 附图 3 页

(54) 发明名称

用于细胞取样的细针组件

(57) 摘要

细针组件,用于通过使用细针抽吸(FNA)技术从可疑患处提取细胞样本,其包括管状针构件(1)、限定腔室的存储间(2)以及可以与连接器连接的耦联器(3)。所述腔室构造成横截面积从该腔室的远端部分至该腔室的近端部分逐渐增加,使得该腔室没有可以捕获细胞样本的剩余空间,从而获得有效的空气流。



1. 细针组件,用于通过使用细针抽吸(FNA)技术从可疑患处提取细胞样本,其包括管状针构件(1)、限定腔室的存储间(2)以及可以与连接器连接的耦联器(3);

其特征在于:

所述腔室构造成横截面积从该腔室的远端部分至该腔室的近端部分逐渐增加,使得该腔室没有可以捕获细胞样本的剩余空间,从而获得有效的空气流。

2. 如权利要求1所述的细针组件,其中所述腔室具有两个过渡部段,即第一过渡部段(6)和第二过渡部段(7),其中该第一过渡部段(6)的直径从所述针的内径增加至主腔室部分的直径,该第二过渡部段(7)的直径从主腔室部分的直径增加到用于与该组件连接的连接器的直径。

3. 如权利要求2所述的细针组件,其中所述过渡部段的直径增加例如可以是线性的或指数性的。

4. 如权利要求1所述的细针组件,其中所述腔室的长度约为5-40毫米,内径约为0.5-3毫米。

5. 如权利要求1所述的细针组件,其中所述腔室的内表面以及优选地所述管状构件也被抛光以获得低摩擦表面,然后再由低摩擦涂层覆盖以防止材料润湿。

6. 如权利要求5所述的细针组件,其中所述涂层由PTFE制成。

7. 如权利要求1所述的细针组件,其中所述针构件表面的至少一部分(8)具有与所述针构件表面的其余部分相比较糙化的表面,以便增加所述针的声学反射。

8. 如权利要求7所述的细针组件,其中优选用精确喷砂技术或超声蚀腔技术把所述部分(8)随机地加工为小面(8)。

9. 如权利要求7所述的细针组件,其中所述部分(8)靠近所述针构件的远端。

10. 如权利要求7所述的细针组件,其中所述部分限定至少一个围绕所述针构件的环带。

11. 如权利要求7所述的细针组件,其中所述部分限定至少一个沿所述针构件的纵向的条带。

12. 如权利要求1-11任一所述的细针组件,其中利用加压空气流或加速方法等的低粘结无菌刮刀或自动非接触涂抹装置被用来涂抹样本,以在涂抹过程中减小样本损失。

## 用于细胞取样的细针组件

### 技术领域

[0001] 本发明涉及一种针组件,用于采用所谓细针抽吸(FNA)技术从可疑患处提取细胞样本,与现有技术的组件相比,使样本中细胞数量增加且增加超声可视性。进一步,本组件还提供对取样后在针管道内错位的所有患处细胞进行杀灭以防止局部扩散(散播),还提供在从胞囊提取细胞样本时增加细胞密度的方法。而且,该组件还提供把样本微滴分布在显微镜片上而不会显著损失材料的方法。

[0002] 最后,本发明的组件也涉及从肿瘤提取细胞样本而又具有上述优点的方法。

### 背景技术

[0003] 几乎所有的西方妇女在一生中的一段时间内都会对乳房癌症进行形态学检查。目前,有两种主要的方法用于乳房患处的形态学诊断,即外科或核心活体解剖的组织病理学检查、细针抽吸(FNA)细胞病理学检查。

[0004] 细胞诊断是在细针的辅助下,从患处抽吸单细胞和小细胞复合体,在取样过程中,在该细针内产生一个降低的空气压力。由于在肿瘤细胞之间的粘结力比健康细胞之间的粘结力要小,可以增加样本中肿瘤细胞密度。在提取样本后,例如通过把细胞材料注射入玻璃载物片进行对该细胞材料检查,在玻璃载物片上对细胞材料进行细胞病理学的涂抹、固定、着色和检查。在10分钟内能够获得最后诊断,减小了等待时间和患者的焦虑。遗传和功能性基因的正在向前的发展启示:在不久的将来,可以从细针抽吸对单个的细胞进行完整的目标细胞诊断过程。目前,几乎所有的操作者都使用标准皮下针。最常用的针的类型为外径在0.4毫米-0.8毫米之间、长度在25毫米-50毫米之间。超声导向FNA针可以更长,80毫米或更长。核心活体解剖仪器的直径比FNA针大几倍,其直径可达到3.2毫米。关于FNA和活体解剖取样,最重要的是意识到:取样针直径的增加与并发症风险的增加是相关的,尤其是针管道散播、局部泄露和感染。为了最小化并发症的频率和扩展,需要建立程序用最小直径的针来实现最后诊断。能够用实际上没有或最小副作用进行FNA。进一步,与细胞病理学检查相比,组织病理学手术时间消耗也相当长,使其难以或不可能被引入“一天诊断手术”中,“一天诊断手术”自然是经济上有利而患者又有大的需求。

[0005] 但是,组织病理学检查能够确定肿瘤的等级和侵入性,而用FNA方法却是不可能的。灵敏性和准确性会因抽吸操作者和判断细胞师的技能而有较大的变化。如果报告灵敏度增加,则主要是由于较大程度的足够的抽吸。在描述中,选择核心解剖而不是FNA主要是因为不合适的样本频率较低。

[0006] 需要留意,FNA使用标准针是非常特殊的,这些标准针是设计来用于在抽吸的样本平均仅为几毫克时以克数计的血液取样或输注治疗。因此,标准针在路厄耦联器和套管不锈钢管之间具有相当数量的剩余空间,在此样本能够粘结和凝结。在注射样本时没有很好地限定空气流动断面,在注射阶段时,可能把部分样本屏蔽出空气流。针即使在连接于集成入注射器的记录锥体时也具有剩余空间以及大于70毫克(水)的指示容积。容腔会错配且构型错误不能产生优化数量的样本材料。实际上,许多有经验的FNA操作者按常规地抵

靠玻璃载物片引流针毂以增加产出。一些人甚至使用小刷子来从针毂清空样本。在我们的研究中,已发现:用标准 0.6 \* 25 毫米针在显微镜片上仅获得抽提材料的 25%。其他的仍被滞留在设备中,在检测后被抛弃。

[0007] 如果乳房患处是可触知的,熟练细胞操作员通常手动(直接穿刺)地进行 FNA 取样,但是患处尺寸明显地小于平均 10 毫米直径或者在乳房深处,则就难以使用手动穿刺方法。相反地,目前采用超声来高精度地导引针。早期,起初用立体术方法,但是此种方法当前越来越少用。在超声导向时代开始时,经常用带有导向针通道的专用传感器。但是,目前,最常用的方法是徒手技术。患者背部躺下,操作员在未稳定的乳房上自由操持超传感器和针。该超声导向手术通常需要较长的针(长达 12 毫米),针至传感器轴线角度变得平坦(为 20 度-30 度级别)。通常所使用的超声频率为约 3MHz-约 20MHz,等于波长跨度 0.5 毫米-0.0745 毫米。当然, $\lambda/4$  数字是反射的临界极限,在此会变为 125  $\mu\text{m}$ -18.6  $\mu\text{m}$ 。由于在实际波长处的该反射平坦角度,反射密度可能会非常小,这意味着在整个手术过程中,在靠近肿瘤结构时难以准确地跟进针尖。经常使用针尖周围的组织运动来定位针尖。已建议几种增加超声可视性的方法,例如带有捕获最小空气泡的塑料罩。可是,该方法对于细针会变得笨重庞大。对于针材料和组织,优化入射和反射平均角度和建立声学阻抗的显著界面差是重要的。

[0008] 从而,本申请的发明人在当前使用 FNA 技术时已发现该技术的下述问题:

[0009] 1. 获得的取样产出稀少。

[0010] 2. 超声可视性太低。

[0011] 3. 肿瘤细胞在针管道发生有扩散(散播)。

[0012] 另一个注意到的问题是胞囊的细胞取样。如果患处是胞囊,则获取几毫升流体。但是,流体中的细胞材料会变化较大。当前,例如在取样手术后,可以进行对样本离心处理,以找回待作细胞形态病理学检查的细胞。这是劳动强度大,又费时的过程,经常是找回的细胞密度低。另一个方法是把几滴胞囊流体放在显微镜片上,以与固体细胞样本相同的方法涂抹。但是,该方法的比较大的缺点是检测的细胞数量对于最后的诊断是太少的。

[0013] 另一个关注的问题是用于在显微镜片上涂抹样本的方法。目前,使用第二显微镜片涂抹样本,由于第二玻璃的润湿,这通常会导致损失相当的样本材料,也被放弃。

[0014] 下面引用一些现有技术:

[0015] W096/32146 涉及具有真空源的抽吸针和方法,收集用于细针抽吸细胞学的大细胞样本而不会增加针的尺寸,该针具有刚性管状构件,该刚性管状构件具有远端和近端。通过向远端通向构件开口的倾斜连续壁,在管状构件内形成腔室。

[0016] US5,330,443 涉及抽吸针,与注射器一起使用以用于细针抽吸细胞学。

[0017] W02006/036108 涉及使用细针抽吸技术进行细胞取样的组件。当针位于肿瘤内的位置时把纵向运动施加于该针。此外,该组件还设置有生热装置以把短的热脉动施加于针来降低肿瘤扩散的风险。

[0018] W02006/036112 涉及一种治疗肿瘤的组件,其中把针插入肿瘤,再把射频能量施加在针和接地电极之间,使得在针周围的组织内产生热。

[0019] 于是,本发明的目的是提供一种改进的针组件,使用细胞学抽吸技术从患处提取细胞样本,与现有组件相比,其在一定的针直径下在样本中提供了数量增加的细胞,增加了

超声可视性。本发明组件的另一个目的是降低提取样本时癌症扩散的风险。

### 发明内容

[0020] 通过独立权利要求前序部分的组件以及独立权利要求特征部分的特征获得上述目的。

[0021] 本发明还提供一种组件,其在从胞囊肿瘤提取细胞样本时以有效方式增加细胞密度,提供了快速低劳动强度而又有代表性的手术。

[0022] 根据优选实施例,该组件提供有使用超声技术时在插入过程中增加可视性的装置。而且,该组件提供把样本微滴涂抹在显微镜片上的方法而不会显著地损失材料。

[0023] 在从属权利要求中描述了进一步的实施例。

### 附图说明

[0024] 图 1 是根据本发明的细针组件的第一实施例的剖视图;

[0025] 图 2 是根据本发明的细针组件的第二实施例的剖视图,适合于超声导向手术;

[0026] 图 3 是根据本发明的细针组件的第三实施例的剖视图;以及

[0027] 图 4 是根据本发明的细针组件的第四实施例的剖视图。

### 具体实施方式

[0028] 现在参照附图,首先参看图 1,公开一种细针组件,使用细针抽吸(FNA)技术从可疑患处提取细胞样本。该组件包括管状针构件 1、限定腔室的存储间 2、可以与连接器连接的耦合器 3。

[0029] 如从图 1 看到的,在不同部分 1、2 和 3(6、7)之间构造有过渡,没有任何剩余空间而有有效的空气流。在内径中的这些过渡可以是任何形状,例如线性或指数性的。

[0030] 因此,该腔室构形为从腔室的远端部分至腔室的近端部分横截面积逐渐增加,使得该腔室没有可以捕获细胞样本的剩余空间,从而实现有效的空气流。

[0031] 根据优选实施例,腔室具有两个过渡部分,即第一过渡部分 6,其直径从针的内径增加到主腔室部分的直径,第二过渡部分 7,其直径从主腔室的直径增加到用于与组件连接的连接器的直径。

[0032] 根据优选实施例,管状构件的材料厚度从远端沿着近向方向减小,这增加了样本的产出量。

[0033] 优选地,为了进一步增加样本的产出量,抛光管状构件的内表面,以实现低摩擦的表面,然后涂上合适的材料比如 PTFE(Teflon 特富龙)以防止润湿,即防止样本材料粘结到该表面上。

[0034] 根据本发明的另一个优选实施例,针构件的表面的至少一个部分 8 具有与针构件表面其它部分相比较糙化的表面,以便增加针的声学反射。

[0035] 本发明的该实施例适合于 FNA 组件进行超声导向手术。通过处理针管靠近针尖的至少一小段或部分,用精确喷砂技术或超声蚀腔技术,该表面随机地变成小面 8 或被糙化,这增加了针的声学反射,于是提高了针的可视性。优选地,糙化部分限定了至少一个围绕针构件的环带。作为可选,和 / 或该部分可组合地限定至少一个沿着针构件的纵向条带。

[0036] 已被本发明人认识到的第二个现象是, 针的该短的部段在经处理的针部段上产生增加的局部摩擦力, 而不会对整个穿刺力增加许多, 在穿刺或缩回过程中增加了局部“组织运动波”, 通过缩小的靶扩散运动量, 其显著地增加了二次可视性。管状构件的直径, 即针的直径, 在该实施例中优选为 0.6 毫米、0.7 毫米或 0.8 毫米而长度为 50 毫米和 80 毫米。在一些疑难病例中, 甚至能用更长的管状构件。

[0037] 该管状构件具有远端 4 和连接于存储间 2 的近端。远端 (尖) 的构型和尖锐性对穿刺力和获得样本的数量有重要影响。管状构件的开口部段的长度的增加, 即“切割长度”增加了获得样本的数量。斜剖面形状和研磨的构型对穿刺力有大的影响。

[0038] 在定向穿入过程中, 管状构件的直径优选为 0.5 毫米、0.6 毫米、或 0.7 毫米而长度为 25 毫米和 50 毫米, 取决于针的长度, 材料厚度为 50-200 微米的量级。该针需要一定的刚性以能够沿不同方向穿刺肿瘤。材料厚度应比目前的标准针小很多。例如, 标准 0.6 毫米针的内径仅仅是 0.3 毫米。

[0039] 必须精心地选择存储间 2 的长度和直径以能够把样本保持在针中而不是针毂或注射器中, 最后将其射出。如果存储直径太大, 空气流速度分布太小而不能成功地把样本射出。而且, 如果存储间的长度太短, 则由于能量太大, 样本微滴会被推入针毂或注射器而损失。因此, 布置形状是重要的, 以便沿着存储通道充分地分配能量和速度参数。对于 0.6 \* 25 毫米针的优选外形为内径 0.7 毫米而长度为 16 毫米 (6.16 立方毫米)。取决于管状构件的长度和内径, 这可以变化。腔室的一般外形优选长度为约 5-40 毫米而内径约为 0.6-3 毫米。这使该腔室的容积为约 1-300 立方毫米。该存储间也可以部分放置于路厄耦联器内, 再进入柱塞下部转动水平附近的记录锥体, 以便防止把附加长度添加于最终针 / 注射器系统。而且, 它可以完全是耦联器的集成部分。

[0040] 耦联器 3 把针和存储间连接到阳路厄耦联器等, 例如注射器。耦联器的功能是把负压连接到管状构件的远端部分, 以在取样时对针的成功操纵提供机械连接。

[0041] 与同尺寸的标准针相比, 本发明增加了三倍多的适用样本材料。另一方面, 标准 0.7 毫米直径针抽提的总样本要比本发明 0.6 毫米尺寸的要多。尽管如此, 在显微镜片上适用样本对于两个针类型是类似的。此外, 本发明对于有稀少材料的情况产出更多的总样本, 其结合更好的针效而使适用材料量翻倍。不合适的样本仅频繁地出现在最小的样本容积内。从而, 在容积已足够的情况中, 其经常以大容量的血液来增加取样产出, 对产出的诊断性能几乎没有增加。于是, 我们所提出的针将创伤和流血保持到最小, 但是在极端情况下仍然产出较多的材料。所以, (针尖角度) “切割长度” 和材料厚度的变化为数字处理过程提供了足够的提取总材料, 其中添加的存储间通过提高效率增加了从具有稀少的总材料的患处 (比如纤维肿瘤) 可获得的样本。

[0042] 抗散播:

[0043] 本发明的另一个实施例提供上述实施例与抗散播性能的任何组合, 如图 3 所示。该结构进一步描述于转让给本发明申请人的上述 W02006/036108 中。使用优选在单极中的高峰低平均射频功率发射脉冲建立抗散播, 例如在管状构件和作为主体的患者身体之间。使用管状构件近端部之上的电绝缘 9 来防止患者皮肤受到二次热脉冲。用法拉第笼效应有效地防止针内的样本受到组织内所产生的热的影响。于是, 管状构件的未绝缘部分需要优选地通过管状构件和耦联器 10 连接于外部装置。抗散播脉冲优选地由电路阻抗的变化触

发。因此,为了使其工作,绝缘必须是以下之一:

[0044] 1. 在两个部分(用于阻抗测量的电极和用于抗散播的仅远端部分)中分开

[0045] 2. 可滑动(该绝缘固定和穿入皮肤)

[0046] 3. 介电涂层(在介电涂层上的阻抗小的高频范围内测量阻抗。在低频范围内,介电涂层是一个有效的绝缘)

[0047] 液体胞囊的细胞密度增加

[0048] 在胞囊患处提取样本时,为了增加涂抹中的细胞密度,过滤器 11,优选为微型过滤器集成入针室或者单独地提供(图 4),其有效地收集胞囊流体的细胞,于是增加了富化诊断细胞比如肿瘤细胞的可能性。在流体已穿过过滤器后,将其移除,把细胞直接在过滤器上进行细胞形态病理学固定、着色和检查。这个特征也描述于 W02006/036108 中。我们实验工作已表明:孔径为 10 微米的过滤器能够有效地聚集上皮细胞,而血液细胞,比如平均直径为 7 微米的红血球穿过过滤器。而且,我们已发现:着色和显微检查能够在位于过滤器表面上的细胞上进行。

[0049] 样本涂抹:

[0050] 为了防止涂抹期间的样本损失,第二涂抹玻璃能够与低粘结无菌刮刀互换,这应该设置有取样工具套件。其它可选实施例可以是使用加压空气流或加速方法等的自动非接触涂抹装置。

[0051] 我们的标准化与自动取样设备的兼容性:

[0052] 本发明可以容易地被引入我们其它发明中所使用的“取样套件”。其它发明描述于 W02006/036108 和 W02006/036112 中。

[0053] 应当理解,本发明并不限制于上述示例性实施例,在所附的权利要求书的范围内本发明可以有一些可想到的改型。

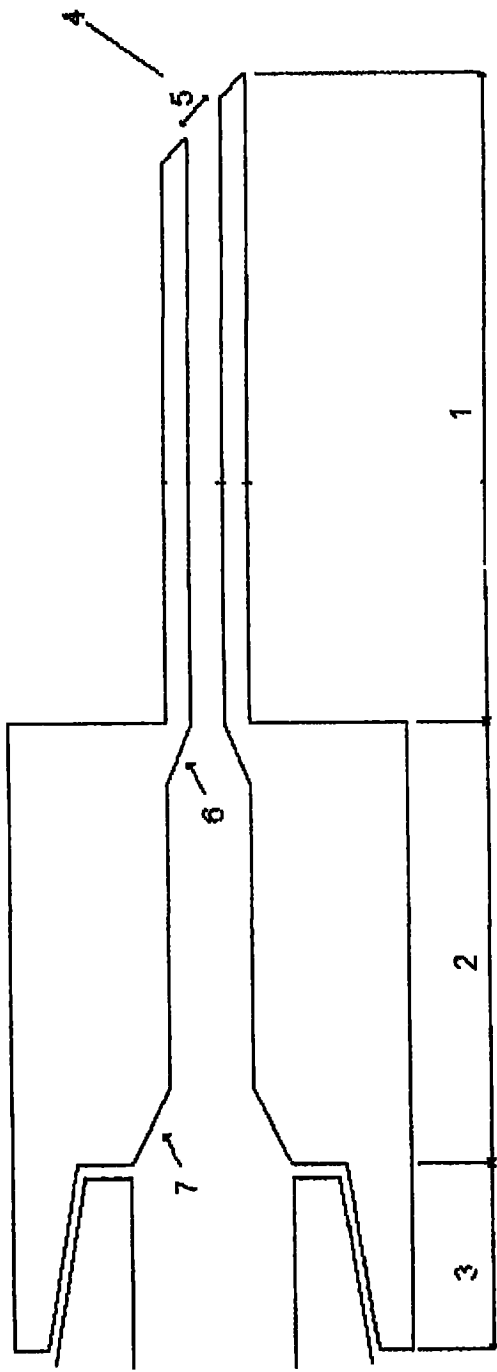


图 1

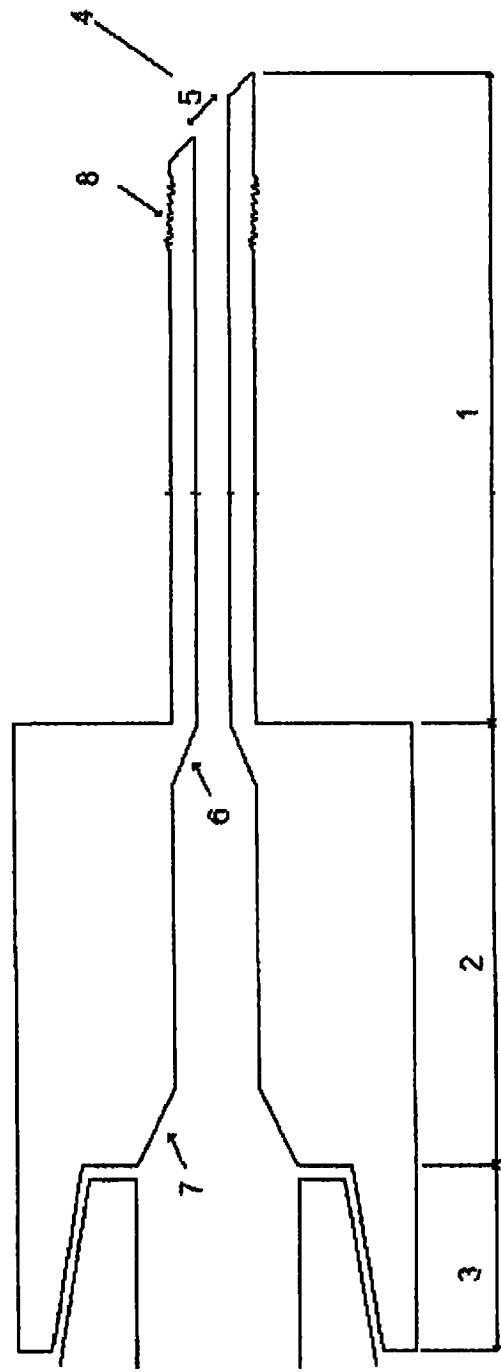


图 2

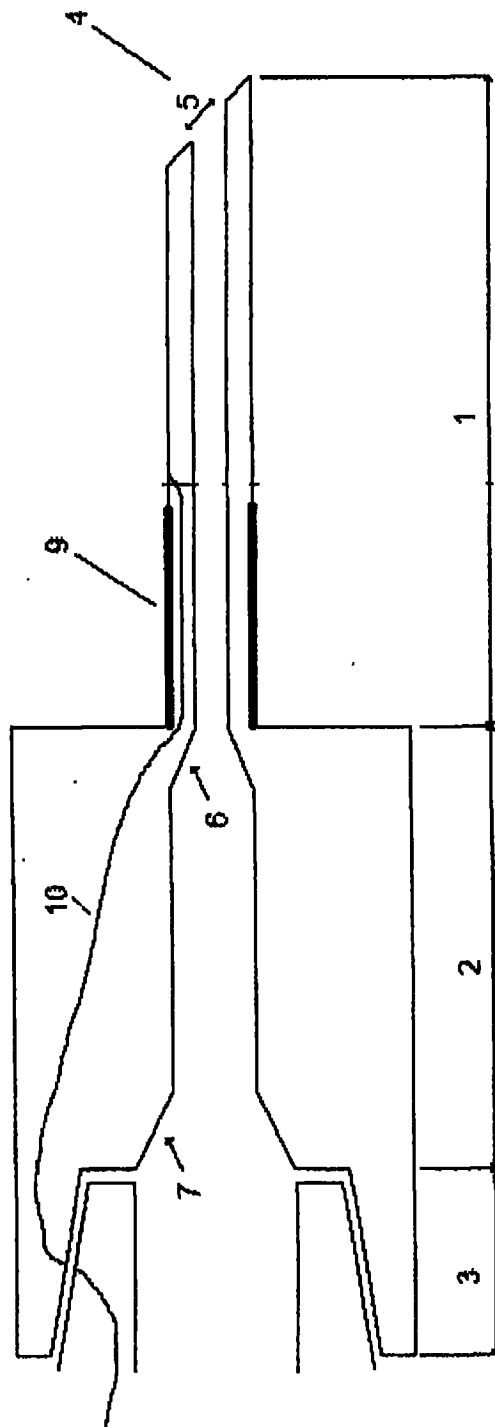


图 3

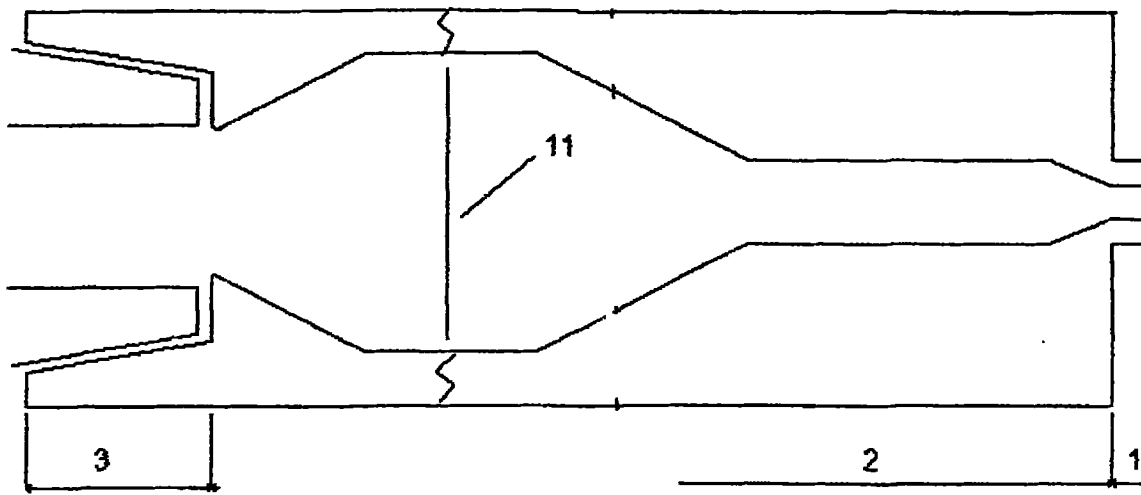


图 4